J. Marxen.

1971

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR LOKALEN NIERENRINDENDURCHBLUTUNG UNTER MANNIT UND ANGIOTENSIN

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Jörg Marzen

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

M E I N E N E L T E R N

Aus der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes

Direktor: Professor Dr. med. C.E. Alken

Tierexperimentelle Untersuchungen zur lokalen Nierenrindendurchblutung unter Mannit und Angiotensin

- - - - -

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Jörg Marzen

1970

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff
Referent: Priv.Doz. Dr. med. P. May
Co.Referent: Prof. Dr. med. G. Jutzler

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Mai 1971

Tierexperimentelle Untersuchungen zur lokalen Nierenrindendurchblutung unter Mannit und Angiotensin.

Einleitung

Lange schon bevor sich die medizinische Wissenschaft für Mannit als Diureticum interessierte, wurde dieser Stoff von Physiologen und Biochemikern zur Bestimmung des Extrazellulärraumes und der Größe des Glomerulumfiltrates gebraucht (sog. Mannit-Clearance).

Mannit ist ein Zuckeralkohol, der gut wasserlöslich und daher im Zusammenhang mit seiner geringen Molekülgröße osmotisch stark wirksam ist. Von anderen Zuckern unterscheidet er sich folgendermaßen:

1) Er nimmt am Stoffwechsel nicht teil.
2) Er verteilt sich nur im Extrazellulärraum.
3) Keine Rückresorption durch die Nierentubuli.

Durch seine Verteilung auf den Extrazellulärraum wird eine Verschiebung des Körperwassers aus den Zellen in das Interstitium und Plasma bewirkt. Seine osmotische Wirkung hat im Tubulus-System der Niere eine vermehrte Wasser- und Salzretension zur Folge. Es werden nur etwa 50 % des Glomerulumfiltrates statt wie im Normalfall 90 % aus dem proximalen Tubulus rückresorbiert.

Die klinische Bedeutung der Therapie mit Mannit hat in den letzten Jahren ständig zugenommen. Die breite Skala der Anwendungsmöglichkeit des Zuckeralkohols ist dadurch gegeben, daß sein Einsatz bei jeder Oligurie oder Anurie infrage kommt, wenn eine postrenale Abflußbehinderung als Ursache ausgeschlossen ist.

SELKURT (66) hat schon 1945 einen protektiven Effekt auf die ischämische Niere durch eine mit Mannit erzeugte osmotische Diurese beschrieben. 1951 verwandte GOODWIN, zitiert bei FIGDOR (26), als Spülflüssigkeit nach transurethralen Elektroresektionen eine 3 %ige Mannitlösung, um einer Hämolye vorzubeugen. Vor allem war es BARRY (2,3), der die große Bedeutung der chemischen Substanz erkannt hat. Er infundierte Mannit zur Prophylaxe und Therapie des Nierenversagens bei komplizierten gefäßchirurgischen Eingriffen an der abdominalen Aorta. Er zeigte auch, daß intra- und postoperativ der renale Plasmafluß bzw. RBF - renal-bloodflow und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR - glomerular filtration rate) unter Mannitol-Infusion anstiegen.

Seit Einführung der Mannit-Behandlung verzeichnet man große Fortschritte im Verhindern akuter Nierenschäden, weil man die Möglichkeit hat, einer Olig- oder Anurie vorzubeugen und so das Entstehen einer akuten Tubulusnekrose zu vermeiden. Die postoperative Mortalitätsrate wurde verkleinert, wie viele Autoren berichten konnten (POWERS und

BOBA (59), BARRY und MALLOY (4), LUKE (46), TRIMBLE (76), SEITZMANN (65). Sie betonen, daß vor allem prä- und intraoperativ bei urologischen Patienten eine zusätzliche Nierenbelastung durch Narkose und Operation katastrophale Folgen haben kann. Hier ist besonders die Therapie mit dem Osmodiureticum angezeigt.

Ähnliche Ausführungen anderer Autoren liegen vor: ELIAHOU (24), POWERS (59), BOBA (8, 9, 10).
DAWSON (21) berichtet von seinen Untersuchungen an ikterischen Patienten, bei denen der Ikterus die Niere gegen eine Anoxie noch empfindlicher macht. Auch hier hat sich Mannit bewährt.
Viele tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Mannit sind beschrieben (32, 38, 48, 58). Zum Beispiel betrug die Mortalität bei dehydrierten Ratten, denen Methaemoglobin injiziert wurde, unter Mannitinfusion nur 1,1 % im Gegensatz zu 93,5 % ohne Infusion. Auch bei chronischer Niereninsuffizienz ist ein Teilerfolg unter Mannitol beschrieben: es kam in der oligurischen Phase zur Diuresevermehrung, wie FIGDOR (25) berichtet. Er weist aber auch darauf hin, daß bei schlechten Kreislaufverhältnissen und gestörter Nierenfunktion die Applikation des Osmodiuretikums problematisch ist, da eine Vergrößerung des Plasmavolumens zur cardialen Dekompensation führen kann. BARRY (4) schlägt als Testdosis bei einer Oligurie 50 ml einer 25 %igen Mannitlösung - injiziert in 3 Minuten - vor. Wenn auch bei Wieder-

holung des Tests die Urinmenge 40 ml/h nicht erreicht, sollte die Therapie abgebrochen werden, da ein organischer Nierenschaden vorliegen muß. Ähnliche Empfehlungen geben auch andere Autoren (59, 32, 40).

Anschließend eine Tabelle mit den klinischen Anwendungsmöglichkeiten von Mannit:

T A B E L L E 1

1) Ascites-Therapie (3, 67)
2) Senkung des intracraniellen und intraoculären Druckes (17, 31, 64, 68)
3) Nierenschutzeffekt
   a) funktionelles Nierenversagen
   b) postoperative und posttraumatische Oligo-Anurie
   c) chronischer Nierenschaden (27)
   d) haemorrhagischer Schock (58, 48, 32)
   e) Ausschwemmung nephrotoxischer Substanzen (53, 43)
   f) Transfusionszwischenfälle (26, 11, 59)
   g) Nierenstein-Ausschwemmung

Angiotensin II

Aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere wird Renin freigesetzt. Dieses Enzym spaltet von einem Eiweiß-

körper der Alpha-Globulin-Fraktion im Blutplasma, dem Hypertensinogen, ein Peptid ab. So entstehen Hypertensin I und Hypertensin II. Hypertensin I wird durch ein Enzym im Plasma ("converting-enzym" nach SKEGGS) in Hypertensin II überführt. Dieser Stoff wurde von BRAUN - MENENDEZ in Angiotensin II umbenannt. Die Isolierung der Substanz gelang PEART (55), SKEGGS (69) im Jahre 1956 ebenso wie im folgenden Jahr SCHWYZER und Mitarbeitern (62) und PAGE und Mitarbeitern (18).

Physiologisch ist die Renin-Wirkung von der Na-Konzentration des Urins im distalen Konvolut der Niere abhängig. Es wirkt stark vasokonstriktorisch, führt zu einer Abnahme von Nierendurchblutung, Glomerulumfiltrat, Diurese und Elektrolytausscheidung. Dem steht seine ausgezeichnete Wirkung in der Beseitigung eines hypotonen Zustandes gegenüber.

Aufgrund von Clearance-Untersuchungen konnte man nachweisen, daß der Angiotensin-bedingte depressive Effekt auf die Nierenfunktion bei simultaner Applikation von Mannit ausbleibt (6, 63). Das Osmodiuretikum bewirkt das Aufrechterhalten einer Diurese, eine Volumenexpansion infolge osmotischer Wasserverschiebung in den Extrazellulärraum, was dem Entstehen einer Schockniere vorbeugt,

denn ein Mangel an Extrazellulärflüssigkeit, der, auch den intravasalen Raum betreffend, zu einer Mangeldurchblutung der Niere führt, verursacht eine hypoxische Schädigung der Tubuluszellen. Darüber hinaus werden dann über den iuxtraglomerulären Apparat die Vasa afferentia gedrosselt.

Ziel unserer Arbeit war es, die Änderung der lokalen Nierenrindendurchblutung an 17 Versuchstieren bei Normovolämie und im haemorrhagischen Schock zu messen:

1) unter Mannitol-Infusion,
2) unter Angiotensin II- Einzelinjektion und Infusion,
3) unter simultaner Mannitol- und Angiotensin II-Applikation.

Zur Messung benutzten wir Wärmeleitsonden nach HENSEL. Diese Methode erlaubte es uns, akute und kurzfristige Durchblutungsänderungen zu erfassen im Gegensatz zur Clearance-Methode, die wegen ihres geringen Auflösungsvermögens nur über relativ langfristige Funktionsabläufe Aufschluß gibt.

Gleichzeitig bestimmten wir Harnzeit-Volumina und Osmolalität von Urin und Serum, um Änderungen im Wasserhaushalt zu erfassen.

Methoden zur Messung der Nierendurchblutung

Man unterscheidet zwischen direkten und indirekten Methoden.

Eine direkte Messung bedeutet eine genaue Registrierung des Blutflusses durch ein Gefäß oder ein Gewebe in der Zeiteinheit.

Die indirekte Messung erfolgt an Hand von chemischen oder physikalischen Untersuchungen, deren Ergebnisse einen Rückschluß auf die Durchblutung zulassen.

Als erste und bedeutenste indirekte Methode der Durchblutungsmessung ist die Clearance-Methode zu besprechen. Danach werden andere Methoden kurz dargestellt.

Clearance-Methode

Durch Filtration und zusätzliche Sekretion werden einige Stoffe in der Niere aus dem Blut extrahiert und erscheinen im Harn. Dazu gehören das Diodrast, das Perabrodil und die Paraaminohippursäure (PAH).
Die Clearances werden nach folgender Gleichung berechnet:

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

C = Clearance einer Substanz in ml/min

U = Urinkonzentration der Clearancesubstanz

V = Harnminutenvolumen

P = Plasmakonzentration der Clearancesubstanz

Die PAH-Clearance ist ein Maß des Plasmadurchflusses durch die Niere.

Nachteil dieser Methode:

1) Die Methode gibt nicht genau den Plasmadurchfluß wieder. Die Ergebnisse werden daher auch als effektiver Nierenplasmastrom bezeichnet.
2) Das zeitliche Auflösungsvermögen ist gering. Rasch ablaufende Durchblutungsänderungen werden nicht erfaßt.
3) Gerade bei forcierter Diurese wird ein "wash out" - Mechanismus (10) diskutiert. Dies gilt für Substanzen, die nach Ablagerung im Tubulus-System bei anfänglich geringem Harnfluß durch einschließende Diurese "ausgewaschen" werden. Damit wäre eine Zunahme der Nierendurchblutung bzw. Steigerung des Glomerulumfiltrates nur vorgetäuscht. Dem steht aber die Tatsache gegenüber, daß PETERS (57) und BRUNNER (58) einen nicht sprunghaften, sondern konstinuierlich ansteigenden PAH-Wert unter Mannitol nach vorausgegangenem Schock beobachteten.

Farbstoffverdünnungsmethode

Eine definierte Menge eines löslichen Farbstoffes wird kurzzeitig in die Blutbahn injiziert. Die Verdünnung dieses Indikators wird stromabwärts der Injektionsstelle in der Zeiteinheit gemessen. Die Bestimmung der Konzentrationen erfolgt photometrisch (70, 33, 34).

Stickoxydul - Methode

Ein Gemisch von Sauerstoff und Stickstoff mit einer kleinen Beimengung Stickoxydul wird ein- und ausgeatmet. Nach einer gewissen Zeit wird aus der Nierenvene Blut entnommen. Aus der N_2O-Aufnahme des Organs und der arterio-venösen N_2O-Differenz wird die Organdurchströmung bestimmt (60).

Koinzidenzmessung-System mit Rubidium 84

Fortlaufend werden Messungen von Radioaktivitätsmengen während einer konstanten intravenösen Infusion von Rubidium 84 durchgeführt (45,7).

Isotopen-Nephrogramm

Radioaktives Hippuran J^{131} wird injiziert und kommt ausschließlich durch die Nieren zur Elimination. Man mißt die Akkumulation und die Abgabe der Radioaktivität (72), (82, 54).

Indikator-Verdünnungsverfahren

In das zu messende unbekannte Blutstromvolumen wird eine bestimmte Menge einer Testsubstanz gegeben, welche den elektrischen Leitwert im Blut ändert. Vom Organismus muß die Testsubstanz wieder rasch eliminiert werden können,

in ihrer Leitfähigkeit von der des Blutes stark abweichen, sodaß nur eine kleine Menge gegeben werden muß. (35, 81)

Thermostromuhr

Das zu untersuchende Gefäß wird freipräpariert und in eine Kunststoffrinne eingefügt, die zwei Elektroden für die Zufuhr eines hochfrequenten Wechselstromes zur Aufheizung der Gefäßwand enthält. Das fließende Blut kühlt die so erwärmte Gefäßwand wieder ab.
Dieses Verfahren erlaubt quantitative Angaben über Änderungen des Blutstromes zu machen, wobei die Messung mit Hilfe von zwei Thermoelementen erfolgt (61) .

Volumetrische Methode

Ein Katheter wird über die linke Vena femoralis bis vor die Einmündung der Vena renalis in die Vena cava inferior vorgeschoben. Nach Abdichten der Vena cava inferior mit zwei aufblasbaren Bällen ober- und unterhalb der Mündung der Vena renalis läuft das gesamte Blut aus der Niere durch eine Öffnung in den Polyäthylenkatheter ab. Das Nierenvenenblut wird nun durch das Reservoir einer Herz-Lungen-Maschine in den großen Kreislauf über die Vena jugularis zurückgeleitet. Man kann das Nierenvenenblut in beliebigen Zeiträumen in das Reservoir oder auch in ein gradu-

iertes Gefäß leiten und die zum Abfluß von 50 ml benötigte Zeit messen und daraus die Durchblutung der Niere berechnen (14, 5o) .

Elektromagnetische Blutflußmessung

Senkrecht zu einem Gefäß errichtet ein Magnet ein magnetisches Feld. Als bewegter Leiter, durch dessen Fluß eine Spannung induziert wird, dient das fließende Blut. Die induzierte Spannung kann mit Hilfe der Elektroden auf der Außenseite des Gefäßes gemessen werden. Sie ist proportional der Kraft des magnetischen Feldes, dem Gefäßdurchmesser und der mittleren Geschwindigkeit des Blutstromes. (42, 22)

Druckdifferenz-Katheter nach BRETTSCHNEIDER

Mit zwei Statham-Elementen mißt man den Gesamtdruck entgegen der Strömungsrichtung, nachdem man in die Nierenvene einen Katheter eingeführt hat, durch den das Nierenvenenblut fließt. Die Druckdifferenz von Gesamtdruck minus statischem Druck ist proportional dem Quadrat des Katheterdurchflusses.

Bubble - Flowmeter

In ein zu messendes Gefäß wird ein gebogenes Glasrohr eingebunden, in das in bestimmten Zeitabständen Luftblasen eingebracht werden, die mit dem Blutstrom vorwärtsbewegt

werden. Mit der Stoppuhr kann man an dem Glasrohr die Zeit messen, die die Gasblase benötigt, um eine bestimmte Strekke zurückzulegen (15).

M A T E R I A L und M E T H O D E

Für unsere Untersuchungen zur Messung der Durchblutung der Nierenrinde benutzten wir das thermo-elektrische Verfahren mit Wärmeleitsonden.

Als Versuchsobjekte dienten uns 17 Bastardhunde beiden Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 15 und 28 kg.

Die Einleitung der Narkose erfolgte mit 0,5 g Propanidid (Epontol). Nach endotrachialer Intubation führten wir unsere Untersuchungen in Neurolept-Analgesie Typ II durch.

Durchschnittlich wurden 0,5mg Fentanyl als Analgeticum und 25 mg Dehydrobenzperidol als Neurolepticum intravenös appliziert. Die Tiere wurden mit Sauerstoff und Lachgas beatmet. Das Atemminutenvolumen wurde so gewählt, daß eine endexpiratorische Co_2-Konzentration zwischen 4 und 4,5 Vol.% resultierte. Als Muskelrelaxans wurde im Bedarfsfall 50 oder 100 mg Pantolax injiziert. Während der Versuche infundierten wir in ausreichender Menge physiologische Kochsalzlösung.

Drei Tiere wurden zu Versuchsbeginn und vier weitere im Laufe der Untersuchungen durch fraktionierte Blutentnahmen aus der Arteria femoralis in einen haemorrhagischen

Schockzustand mit mittleren Blutdruckwerten zwischen 25 und 40 mm Hg versetzt. Ein Kunststoffkatheter wurde über die Arteria femoralis in die Aorta, der zweite in die Vena femoralis zur vena cava inferior vorgeschoben. Die Messung erfolgte mit Statham-Druckmesselementen und Blutdruckverstärkern. Durch einen Sechsfach-Langsamschreiber wurden die Kurven fortlaufend registriert. Gleichzeitig wurden auch Nierenrindendurchblutung und endexpiratorische Co_2-Konzentrationen aufgezeichnet.

Nach sorgfältiger Präparation beider Ureteren schoben wir zur Harnableitung Katheter in die Nierenbecken vor. Der Urin wurde in verschiedenen Zeitabständen gesammelt, Harnzeitvolumina und Urinosmolalität bestimmt. Zur Blutentnahme zwecks Bestimmung der Serumosmolalität wurde die rechte Cubitalvene freigelegt.

Wärmeleitsonde

Die Messungen der lokalen Nierenrindendurchblutung wurden mit flexiblen Kathetersonden nach HENSEL durchgeführt. Diese Sonden bestehen aus vier feinen Drähten (zwei Heizleitungen und zwei Messleitungen), welche von einem dünnen Polyaethylenkatheter umschlossen sind (äußerer Durchmesser o,7 bis 1 mm) .

Folgendes Prinzip liegt diesem Messverfahren zu Grunde: Befindet sich in einem ausgedehnten homogenen Medium ein Körper höherer Temperatur, dann strömt Wärme in das Medium

ab. Die Größe des Wärmestromes Q ist abhängig von der Temperaturdifferenz ϑ zwischen dem Körper und einem Vergleichspunkt im Medium, von der Wärmeleitzahl λ des Mediums und von einer Konstanten K des Körpers. Befindet sich der geheizte Körper im durchbluteten Gewebe, erfolgt der Wärmeabtransport mit dem strömenden Blut. Es wird nicht die Wärmeleitzahl sondern die Wärmetransportzahl bestimmt. Für die Wärmetransportzahl gilt folgende Gleichung:

$$\lambda = \frac{K \times I^2}{\vartheta} \qquad \text{cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot {}^{\circ}\text{C}^{-1}$$

I = Heizstrom

K hängt ab 1. vom Aufbau des geheizten Körpers,

2. vom Abstand dieses Körpers zum Vergleichspunkt.

λ stellt ein Maß für die Durchblutung des untersuchten Gewebes dar.

Im Innern des Katheters befinden sich ein Heizsystem und ein thermoelektrisches Meßsystem.

Die mit Heizwicklungen versehene Meßlötstelle nimmt die Temperatur der geheizten Spitze, die Vergleichslötstelle, die Temperatur des umgebenden Mediums an. Die Temperaturdifferenz kann direkt gemessen werden.

Technische und theoretische Grundlagen zu dieser Methode sind bei HENSEL und Mitarbeitern (35, 36) einzusehen.

Implantation der Sonden

Die rechte Niere wurde von einem Pararectalschnitt aus freigelegt. Das vordere offene Ende des Katheters wurde über einen Nadelkonus geschoben. Die flexible Wärmeleitsonde wurde auf einer Strecke von 2 - 3 cm in einer Tiefe von 4 - 5 mm möglichst parallel zur Oberfläche der Nierenrinde eingestochen, so daß beide Lötstellen implantiert waren. Die Sonde ging über ein Zwischenstück aus Araldit in ein 2 m langes Gummikabel über. Das Araldit-zwischenstück befestigten wir mittels einer Haltenaht an der Bauchhaut des Hundes; die Sonden wurden uns von der Firma HARTMANN & BRAUN AG., Frankfurt/Main mit einer Anleitung geliefert, der man den zur Errechnung von λ notwendigen Faktor K entnehmen konnte. Die genaue Beschreibung kann aus der Gebrauchsanweisung über den Fluvographen nach HENSEL ersehen werden. Wichtig ist vor allem die Protokollierung der Werte für die Vorkompensation vor der Sondenimplantation und der Kompensationsspannung.

Charakteristische Kurvenveränderungen während des Versuches wurden von uns photographisch festgehalten.
Auf den neun Original-Kurvenbildern sind dargestellt in der Zeiteinheit:

1) die endexspiratorische CO_2-Konzentration
2) der zentrale Venendruck
3) der Blutdruck der Aorta
4) die Wärmetransportzahl λ

(1. und 2. wurden im Rahmen einer anderen Arbeit bestimmt).

Die Änderung der lokalen Nierenrindendurchblutung in Prozent bestimmten wir an Hand unserer Kurven rechnerisch, indem wir die registrierten Temperaturdifferenzen halbminütlich ablasen und die zugehörigen $\Delta\lambda$-Werte durch Einsetzen in unsere Ausgangsformel ermittelten.

Bei dieser Meßmethode werden nach WEBER und Mitarbeitern (79) durchschnittlich etwa 0,2 ml Gewebe erfaßt. Bei Messungen an über 500 verschiedenen Stellen der Nierenrinde stellte er keine wesentlichen lokalen Unterschiede in der Reaktion einzelner Nierenanteile fest.

Es ist von Bedeutung, daß die Sonde in die Rinde und nicht in das Nierenmark implantiert wird, da durch den Durchzug größerer Gefäße und die Harnströmung die Ergebnisse gefälscht wären.

Wichtig ist auch die Tatsache, daß mit dieser Methode keinerlei Präparation am Nierenstiel und keine Lageveränderung der Niere erforderlich sind.

Osmolalitätsbestimmung von Serum und Urin

Diese Messungen führten wir mit Hilfe eines BECKMANN-Osmometers durch Ermittlung der Gefrierpunkt-Erniedrigung der zu prüfenden Substanzen durch. Die Methode basiert auf folgendem Grundsatz:
Die Gefrierpunkt-Erniedrigung ist der Zahl der gelösten osmotisch aktiven Teilchen proportional.

Die Osmolalität errechnet sich folgendermaßen:

$$\text{Osmolalität (mosm/l)} = \frac{\Delta t^{\circ}C}{1{,}858^{\circ}C} \times 1000$$

Δt = abgelesener Gefrierpunkt.

$1{,}858^{\circ}C$ = molare Gefrierpunktserniedrigung des Wassers.

Die mittlere Osmolalität des Serums beträgt 300 mosm/l, was einer Gefrierpunktserniedrigung von $0{,}56^{\circ}C$ entspricht. Die Werte für die Urinosmolalität differieren zwischen 50 und 1400 mosm/l.

Wenn die Konzentration des Urins der des enteiweißten Blutplasma entspricht, besteht Isostenurie.

Es lassen sich nun folgende Größen errechnen:

1) Das Verhältnis von Urinosmolalität zu Plasmaosmolalität $= \frac{U}{P}_{osm}$

2) die osmotische Clearance $C_{osm} = \frac{Uosm \times V}{P_{osm}}$ ml/min

(V = Harnvolumen)

3) Freiwasserclearance

$$C_{H_2O} = V - C_{osm} = V - \frac{Uosm \times V}{P_{osm}} = V \left(1 - \frac{Uosm}{P_{osm}} \right)$$

Bei negativem C_{H_2O} wird die osmotische Ladung des Urins in einer kleineren Wassermenge ausgeschieden als es zur Isotonie nötig ist. Eine positive Freiwasserclearance besagt, daß der Urin mehr Wasser enthält als seine osmotische Ladung in der isotonen Flüssigkeit an sich bindet.

Bei Gleichheit von Urin- und Plasma-Osmolalität ($C_{H_2O} = 0$) scheidet der Organismus weder zusätzlich Wasser aus noch spart er ein.
Positiv wird die Freiwasserclearance vor allem bei Applikation von Diuretica. Bei forcierter Diurese kann man zwischen einem plasma-isotonen und einem osmotisch unwirksamen Anteil des Urins unterscheiden (Wasserdiurese).

Unter Berücksichtigung von Harnzeitvolumina, Osmolalität von Urin und Serum führten wir folgende Messungen der Nierenrindendurchblutung durch:

1) unter intravenöser Infusion einer 10 %igen Mannitlösung (in einheitlicher Dosierung - 1o ml/kg Körpergewicht - bei unterschiedlicher Infusionsdauer) (14 Versuche, 3 Originalfotos)
2) unter intravenöser Infusion einer 10 %igen Mannitlösung im haemorrhagischen Schock
(1 Versuch, 1 Originalfoto)
3) unter intravenöser Angiotensin II - Einzelinjektion (5 µg)
(1 Versuch, 1 Originalfoto)
4) unter intravenöser Infusion von Angiotensin II in einer Dosierung von o,4 µg/kg KG/min während eines haemorrhagischen Schockzustandes
(1 Versuch, 1 Originalfoto)

5) unter simultaner Infusion von Angiotensin II (o,4 µg/kg KG und einer 10 %igen Mannitlösung 10 ml/kg KG) im haemorrhagischen Schockzustand (5 Versuche, 2 Originalfotos)

6) unter intravenöser Infusion einer 10 %igen Mannit-Lösung - 10 ml/kg KG und darauf folgender Angiotensin II- Einzelinjektion (5 µg) (1 Versuch, 1 Originalfoto)

Eine elektrische Infusionsspritze gewährleistete eine exakte Zufuhr obengenannter Angiotensin II - Dosis in der Zeiteinheit.
Bei den Versuchen kam 10 %ige Mannitlösung der Firma SALVIA und Hypertensin-CIBA zur Anwendung.

E R G E B N I S S E

Eine Übersichtstabelle soll über Änderungen des Blutdruckes und der Nierendurchblutung nach unterschiedlich rasch infundierter Mannit-Lösung bei Normovolämie Aufschluß geben. - Gesamtdosis = 10 ml/kg

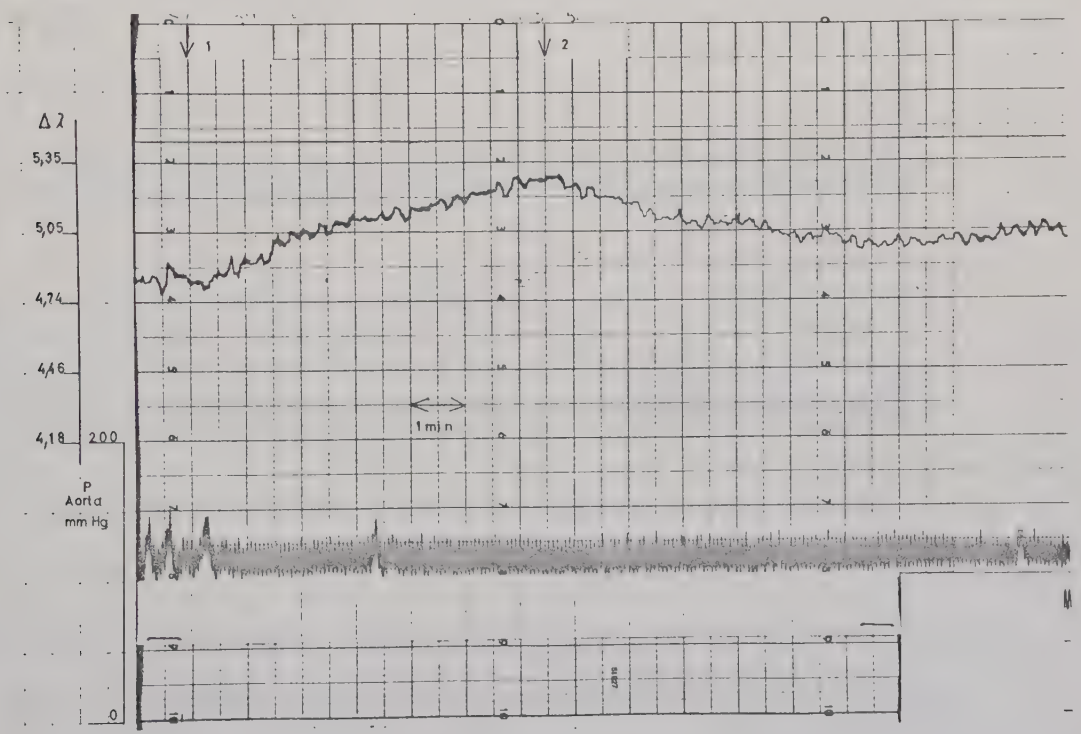
T A B E L L E 2

Hund Nr.	Infusionsdauer min	P A O R T A		Lokale Nierenrindendurchblutu	
		Ausgangslage mm Hg	maximale Änderung %	Ausgangslage λ	maximale Änderung Δλ %
4	1o	125	0	5,51	+ 6
5	4	112	- 5,5	5,42	+ 13
6	5	120	0	4,92	+ 1o,7
7	6 1/2	12o	+ 2	4,71	+ 11,5
8	9	118	- 5	4,83	+ 7
9	5 1/2	130	-15	4,66	+ 15
10	6 1/2	122	0	4,84	+ 10
11	1o	90	0	4,36	+ 11
12	9	125	- 2	4,42	+ 8,1
13	6	95	0	4,95	+ 15,7
14	4	120	- 12,5	4,66	+ 7,6
15	6	120	0	4,22	+ 14,2
16	4	102	- 11,5	5,31	+ 16,3
17	8	75	0	5,41	+ 3,5

In allen Versuchen kam es zu einer Steigerung der Nierenrindendurchblutung (von minimal 3,5 bis zu maximal 16,3 % gegenüber dem Ausgangswert). Im Gegensatz dazu beobachteten wir mehrfach negative Blutdruckschwankungen. Bei kürzerer Infusionsdauer war die Steigerung der Nierenrindendurchblutung am größten. Diese Abhängigkeit von Infusionsdauer und Durchblutungsänderung war signifikant. Die nun folgenden Originalkurvenbilder demonstrieren die typischen Reaktionen am besten.

Hund Nr 10

Abbildung 1:

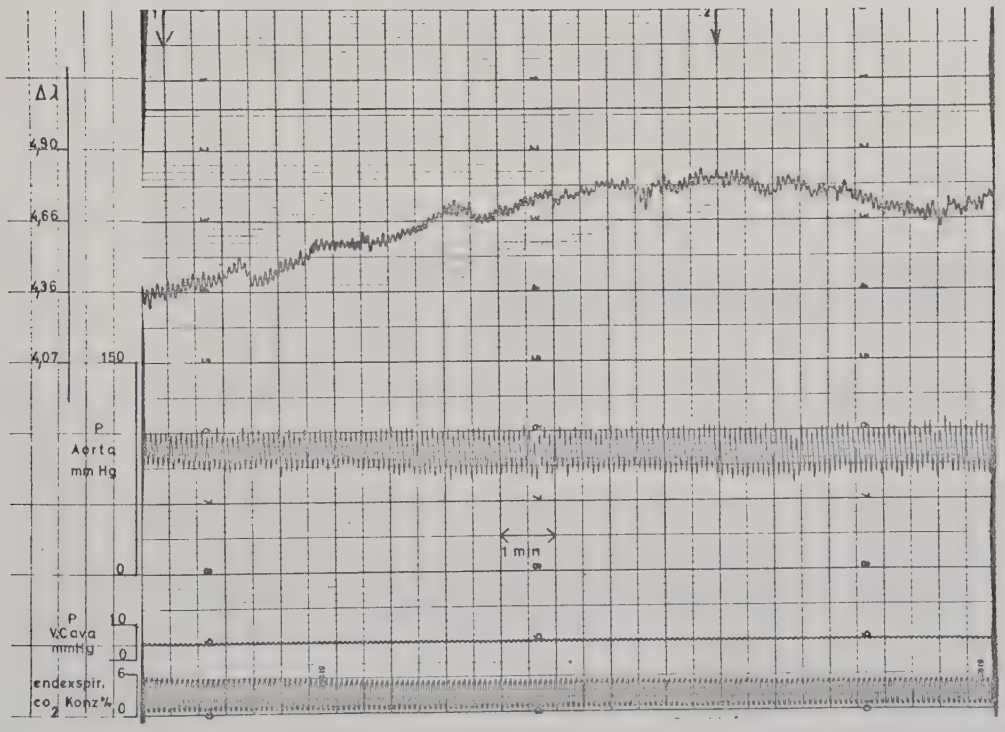


Intravenöse Infusion einer 10 %igen Mannitlösung (10 ml/kg KG innerhalb von 6 1/2 Minuten

Während der Mannitinfusion (Infusionsdauer 6 1/2 Minuten) steigt die Nierendurchblutung um circa 10 % des Ausgangswertes an. Nach Infusionsende ist innerhalb 4 Minuten ein um 5 % tiefer liegendes Niveau erreicht. Der Druck der Aorta bleibt unverändert.

Hund Nr. 11

Abbildung 2:

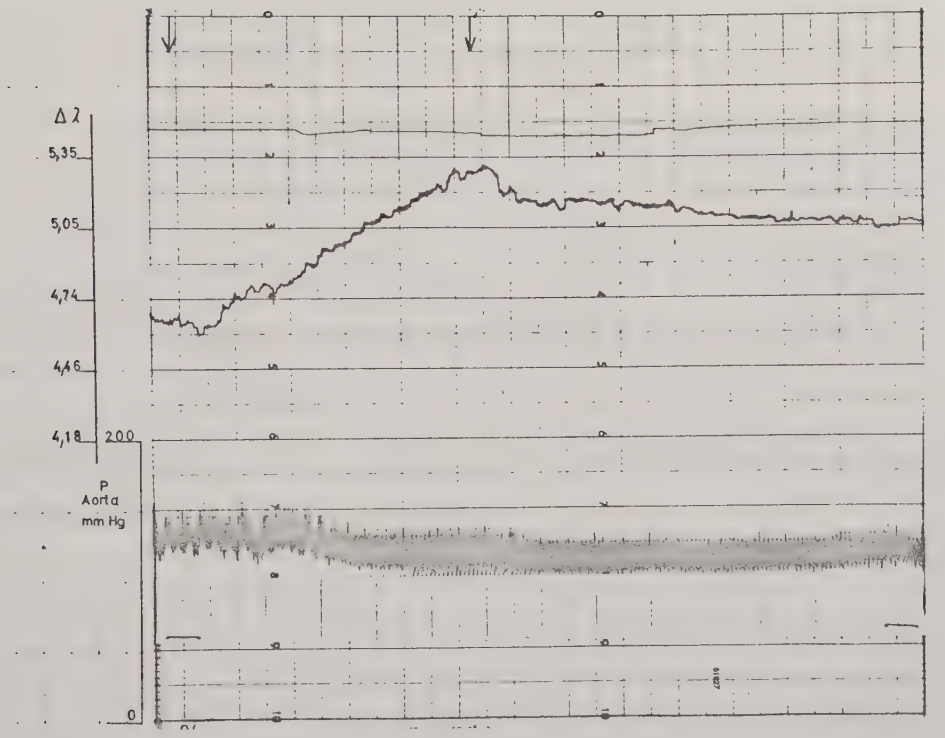


Intravenöse Infusion einer 10 %igen Mannitlösung (10 ml/kg KG innerhalb von 10 Minuten).

Die gleiche Mannitdosis, jetzt innerhalb von 10 Minuten verabreicht, steigert die Nierendurchblutung um etwa 11 %. Die Durchblutungskurve fällt nach Absetzen der Infusion nur unwesentlich ab. Der arterielle Blutdruck und der zentrale Venendruck bleiben unbeeinflußt.

Hund Nr 9.

Abbildung 3:



Intravenöse Infusion einer 10 %igen Mannitlösung (10 ml/kg KG innerhalb 5 1/2 Minuten)

Die gleiche Mannitdosis mit fast doppelter Einlaufgeschwindigkeit innerhalb 5 1/2 Minuten infundiert, läßt die Durchblutungskurve um 15 % ansteigen; nach weiteren 5 Minuten wird ein 6 % tiefer liegendes Niveau erreicht. Auffällig ist die gegenläufige Blutdruckschwankung mit einem Abfall des mittleren Blutdrucks um ca. 20 mm Hg .

E R G E B N I S der Untersuchung

der Harnminutenvolumina in ml/min;

der Urin- und Plasma-Osmolalitäten;

der Quotienten $\frac{U}{P}$ osm und

der Freiwasser-Clearances vor und nach der Infusion.

Die Urinentnahme erfolgte jeweils vor der Infusion und 15 Minuten nach Infusionsbeginn.

Zur besseren Übersicht sind unsere Resultate wieder tabellarisch zusammengefaßt.

TABELLE 3

Hund Nr.	Harnminuten volumen in ml/min vor Infusion	nach Infusion	Urinosmolalität U_{osm} (mosm/l) vor Infusion	nach Infusion	Plasma-osmolalität P_{osm} (mosm/l) vor Infusion	nach Infusion	$\frac{U}{P}$ osm vor Infusion	nach Infusion	Freiwasser-Clearance $C_{H_2O} = V - C_{osm}$ negativ oder p vor Infusion	nach Infusion
4	o,62	3,12	968	473	312	312	3,1o	1,52	-	-
5	1,o2	4,32	775	291	301	312	2,57	o,93	-	+
6	o,84	4,61	1141	754	312	312	3,65	2,42	-	-
7	1,o2	6,o2	840	334	3o1	312	2,79	1,o7	-	-
8	o,52	4,38	765	312	323	312	2,37	1,oo	-	±
9	o,68	5,78	968	5o6	323	345	2,99	1,47	-	-
10	o,64	2,42	754	323	323	323	2,33	1,oo	-	±
11	o,48	1,84	915	473	312	312	2,93	1,52	-	-
12	o,75	2,38	775	430	3o1	312	2,57	1,32	-	-
13	1,2o	4,12	7o5	334	312	312	2,45	1,o7	-	-
14	o,54	4,o2	968	473	323	334	2,99	1,42	-	-
15	o,63	5,12	775	216	312	366	2,48	o,59	-	+
16	o,72	3,89	1011	641	312	3o1	3,24	2,13	-	-
17	o,42	2,3o	1141	430	312	312	3,66	1,38	-	-

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, daß ausnahmslos bei allen Versuchstieren unter Mannit-Infusion das Harnminutenvolumen deutlich anstieg, und zwar von 383 % bis 842 % gegenüber dem Ausgangswert.

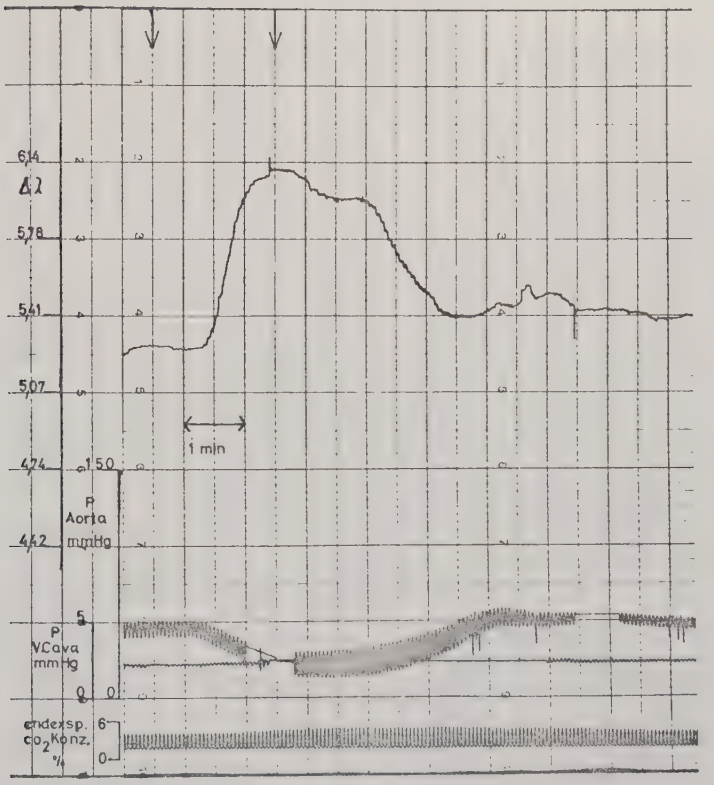
Die Urinosmolalität verringerte sich ebenfalls in allen Fällen, um teilweise noch den Wert der Plasmaosmolalität zu unterschreiten.

In zwei Fällen resultierte eine Urin-Serum-Isotonie (bei den Hunden Nr. 8 und Nr. 10); in zwei weiteren Fällen (bei den Hunden Nr. 5 und Nr. 15) kam es sogar zur positiven Freiwasser-Clearance. Bei diesen Tieren bestand also nach der Infusion eine Wasserdiurese.

Die Serumosmolalität blieb weitgehend konstant.
Nur in zwei Fällen beobachteten wir post infusionem eine deutliche Zunahme:

1) bei Hund 9 von 323 mosm/l auf 345 mosm/l,
2) bei Hund 15 von 312 mosm/l auf 366 mosm/l.

Abbildung 4:

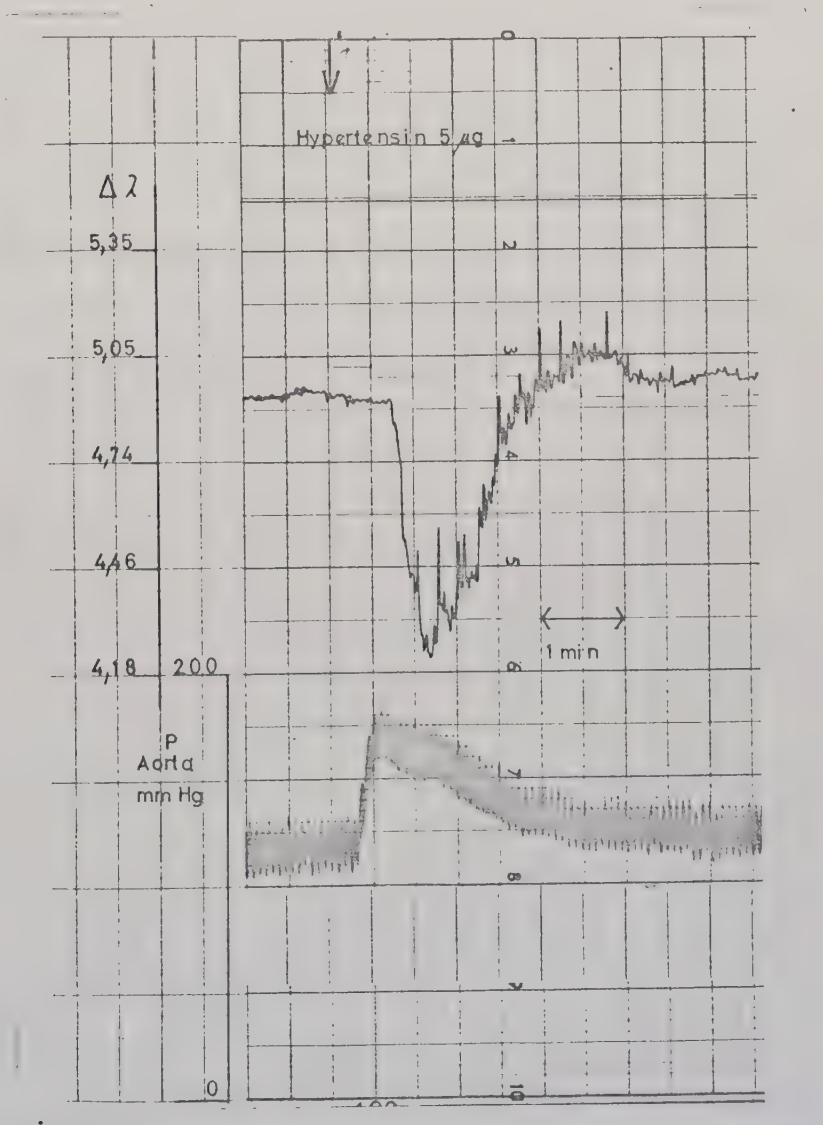


Intravenöse Schnellinfusion einer 10 %igen Mannitlösung 10 ml/kg KG innerhalb 2 Minuten während eines haemorrhagischen Schockzustandes

Das Phänomen einer depressiven Blutdruckwirkung wurde unter Schnellinfusion der üblichen Mannitdosis innerhalb von 2 Minuten auch im haemorrhagischen Schockzustand beobachtet. Vor Versuchsbeginn liegt der mittlere Blutdruck bei etwa 40 mm Hg, um mit Einsetzen des Durchblutungsanstieges auf etwa 25 mm Hg abzufallen. Die Durchblutungs-

kurve steigt um 16 % an und hält sich auch nach Infusionsende auf einem etwa 4 % höheren Niveau.
Vier Minuten nach Infusionsende kam bei dem vorher anurischen Tier die Diurese bei einem arteriellen Blutdruck von etwa 45 mm Hg in Gang.

Abbildung 5 :



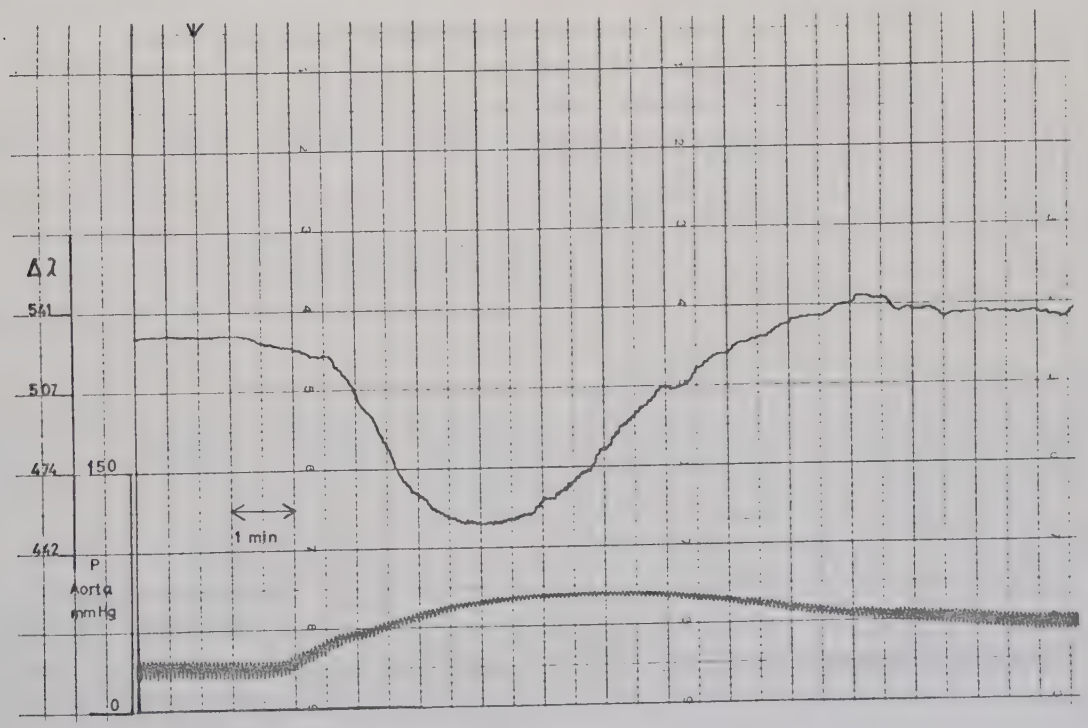
Intravenöse Einzelinjektion von Angiotensin II (Dosis 5 µg) bei Normovolämie

Nach 30 Sekunden kommt es zu einem starken Abfall der Rindendurchblutung.

Weitere 30 Sekunden später ist das Minimum mit etwa 16 % gegenüber dem Ausgangswert erreicht. Dann folgt ein etwas langsamerer Wiederanstieg über das Ausgangsniveau hinaus.

Zwei Minuten später hat sich die Durchblutung wieder eingependelt. Der mittlere Blutdruck stieg von 115 auf etwa 165 mm Hg, um gleichzeitig mit der Rindendurchblutung das Ausgangsniveau wieder zu erreichen. Das Harnminutenvolumen war jedoch 5 und 10 Minuten nach Injektion immer noch um 35% vermindert.

Abbildung 6:



Intravenose Infusion von Angiotensin II in einer Dosierung von 0,4 g/kg KG/min während eines haemorrhagischen Schockzustandes

Bei einem Hund im haemorrhagischen Schockzustand mit einem arteriellen Mitteldruck von etwa 25 mm Hg wurde eine Minute nach Beginn einer intravenösen Angiotensin-Infusion in einer Dosierung von o,4 µg/kg KG/min eine gegensinnige Reaktion der Blutdruck- und Durchblutungskurve beobachtet.

Zwölf Minuten später hat sich das Blutdruckniveau während der Infusion um das doppelte erhöht; die Durchblutungskurve steigt jedoch nicht nennenswert über das Ausgangsniveau an.

Das Harnminutenvolumen blieb noch für längere Zeit stark eingeschränkt, nachdem während 15 Minuten eine völlige Anurie bestand.

Kurzzeitige Wirkung von simultaner Angiotensin II - Mannit-Infusion im haemorrhagischen Schock

(Dosierung: Angiotensin II o,4 ug/kg . KG/min - 10 %ige Mannitlösung 10 ml/kg KG)

Tabelle 4:

Hund Nr.	Infusionsdauer min.	A O R T A		Renale Durchblutung	
		Ausgangslage mm Hg	maximale Änderung %	maximale Änderung %	Wiederanstieg d. Diurese nach Minuten
1	3	35	102	14	6
2	6	50	100	5	1,5
3	4	50	100	8	3,o
4	4	35	110	6	3,o
5	6	42	110	6	5,o

Bei allen Versuchstieren, die sich im haemorrhagischen Schock befanden, kam es unter simultaner Mannit-Angiotensin II - Infusion zum schnellen Wiederanstieg der Blutdruckwerte, von 95 bis 120 % gegenüber dem Ausgangswert, während die lokale Nierenrindendurchblutung einen Zuwachs von minimal 5 bis maximal 14 % erfuhr.

In allen Fällen kam es 1 1/2 bis 6 Minuten nach Infusionsbeginn zum Wiedereinsetzen der Diurese nach vorheriger Anurie.

Bei alleiniger Infusion von Angiotensin II im haemorrhagischen Schock (siehe vorherigen Versuch) bestand für 15 Minuten eine völlige Anurie.

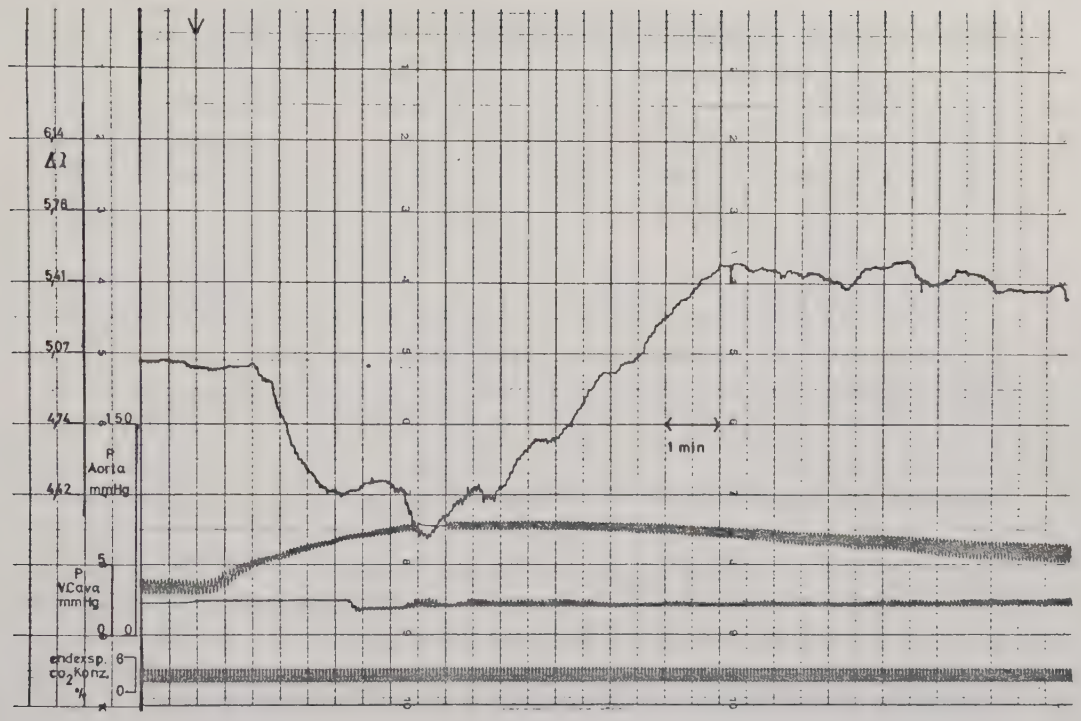
Als wir bei zwei Versuchstieren die Angiotensin II - Infusion absetzten, stellten wir fest, daß das Harnminutenvolumen bei gleichbleibendem arteriellen Mitteldruck sofort sank, und zwar im ersten Fall von 1,9 ml/min auf 1,2 ml/min = Abfall von 37 %; im 2. Fall von 0,8 ml/min auf 0,6 ml/min = Abfall um 25 %.

Wir konnten daraus schließen, daß Angiotensin II im haemorrhagischen Schock den Diureseeffekt der Mannitlösung verstärkt.

In zwei Fällen betrug der arterielle Mitteldruck zum Zeitpunkt des Wiedereinsetzens der Diurese 35 bis 45 mm Hg.

Hierzu folgende Original-Kurvenbilder:

Abbildung 7:

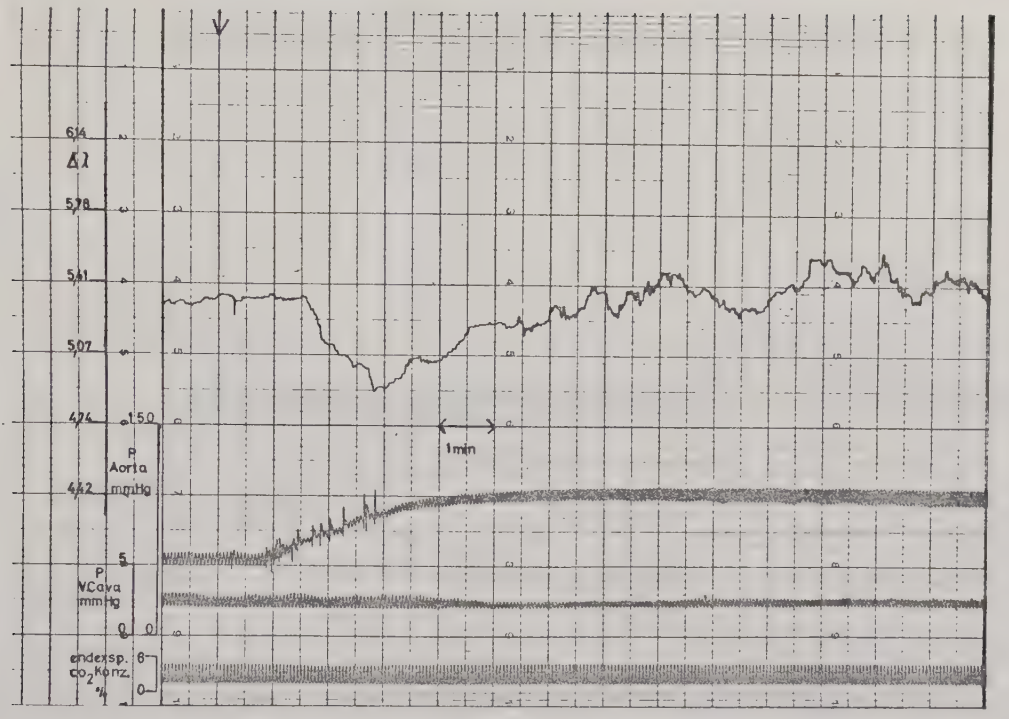


Intravenöse Infusion von Angiotensin II.

Zu Beginn der Angiotensin-Infusion wird gleichzeitig innerhalb drei Minuten eine 10 %ige Mannit-Lösung in einer Dosierung von 10 ml/kg KG infundiert.

Wir beobachteten primär ebenso wie bei der alleinigen Angiotensin II - Infusion gleichzeitig mit dem Blutdruckanstieg um 100 % eine negative Schwankung der Durchblutungskurve, die jedoch bereits 4 1/2 Minuten nach Infusionsbeginn von einer steilen Anstiegsphase abgelöst wird, sodaß sechs Minuten später das Ausgangsniveau um 14 % überschritten ist. Etwa zum gleichen Zeitpunkt beobachteten wir das Ingang-Kommen der Diurese.

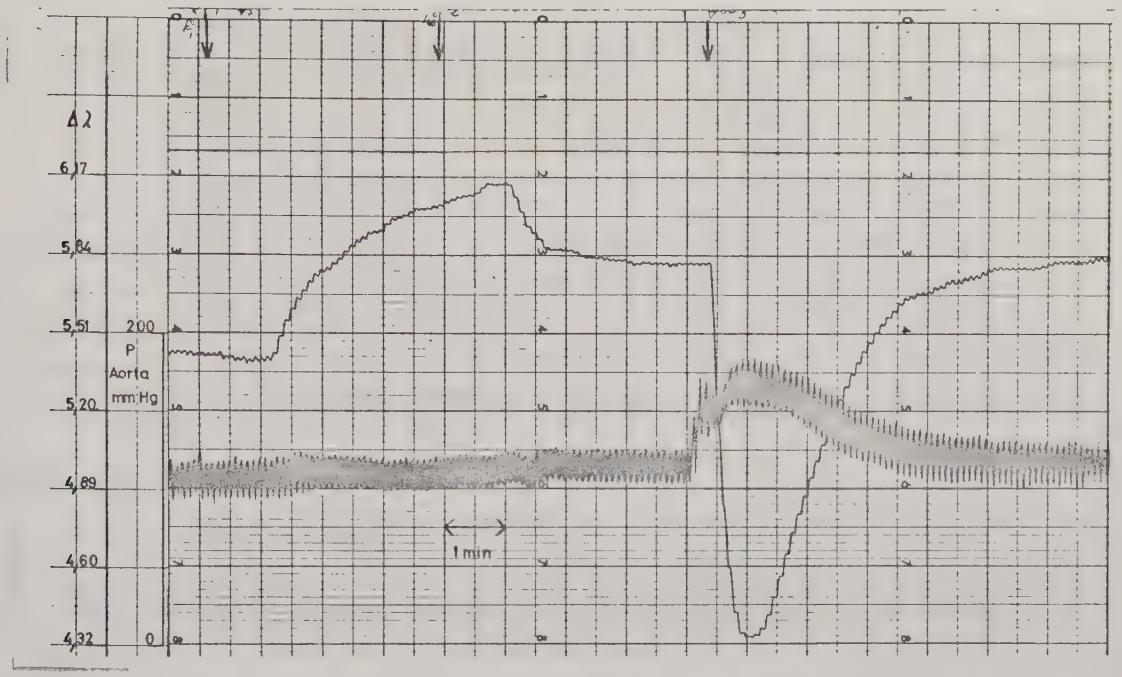
Abbildung 8:



Gleiche Angiotensin - Mannit - Infusion
(vier Minuten im haemorrhagischen Schock)

Nach anfänglichem Absinken der Durchblutung um 8 % registrierten wir eine Rückkehr zum Ausgangswert nach 8 Minuten. Der Blutdruck hat sich von anfänglich 50 mm Hg auf 100 mm Hg gesteigert.
Nach 3,o Minuten setzt die Diurese wieder ein.

Abbildung 9:



Intravenöse Infusion einer 10 %igen Mannitlösung in einer Dosierung von 10 ml/kg KG (4 Minuten)
Absetzen der Infusion und anschließende Angiotensin II-Einzelinjektion in einer Dosierung von 5 ug

Während der Mannit-Infusion stieg die lokale Nierenrindendurchblutung um 16 % an, um nach Infusionsende wieder um 7% abzufallen. Eine 4 1/2 Minuten später begonnene Angiotensin II-Einzelinjektion ließ die Rindendurchblutung rapid abfallen, während sich der Blutdruck von 12o mm Hg auf vorübergehend 165 mm Hg steigerte. Sechs Minuten nach Infusionsbeginn war die Rindendurchblutung wieder beim Ausgangswert, die Diurese hingegen immer noch stark eingeschränkt.
Man kann daraus folgern, daß die diuretische Wirkung der Mannitlösung durch die folgende Einzeldosis von Angiotensin II bei Normovolämie längere Zeit beeinflußt wurde als die Durchblutung der Nierenrinde.

D I S K U S S I O N

Eine Zunahme der Nierendurchblutung unter Mannitol-Infusion um durchschnittlich 30 % bei deutlicher Diuresesteigerung beobachteten auch LILIEN und Mitarbeiter (44), GAGNON (29) und THURAU (73). Ähnlich lauten auch die Ergebnisse anderer Autoren (32, 74, 46, 52, 30, 48).

Bei vierzehn Versuchstieren fanden wir unter Mannit eine Abhängigkeit von Dosis pro Zeiteinheit und Anstieg der lokalen Nierenrindendurchblutung: je größer die Dosis, desto höher war der Anstieg.

HALLWACHS (32) registrierte an Hand von experimentellen Untersuchungen bei Hunden, die er wie wir durch Aderlaß in den Schock versetzt hatte, unter Mannitol-Infusion noch bei arteriellen Mitteldruckwerten zwischen 35 bnd 40 mm Hg eine ausreichende Diurese über Stunden.

Dieses Ergebnis wird durch unsere Untersuchungen bestätigt: Das Wiedereinsetzen der Diurese nach vorheriger Anurie erfolgte bei arteriellen Werten zwischen 35 und 45 mm Hg: das Sistieren der Diurese bei diesen arteriellen Mitteldruckwerten wurde wirksam behoben. Mit steigender Diurese von 383 bis 842 % gegenüber der Ausgangsperiode nahm das Verhältnis der osmotischen Konzentrationen von Urin und Serum ab. In zwei Fällen resultierte eine positive Freiwasser-Clearance, bei zwei weiteren Tieren fanden wir Urin-Serum-Isotonie.

Der Osmolalitätsabfall rührt her von der vermehrten Nierendurchblutung, die eine gesteigerte Nierenmarksdurchblutung zur Folge hat, wodurch die Konzentrierung des Urins trotz Anwesenheit des Natrium-retinierenden Aldosterons und des antidiuretischen Hormons im distalen Tubulusapparat behindert ist.

Wenn durch forcierte Diurese vermehrt proximales Filtrat zum distalen Tubulus gelangt, könnte so bei Hemmung der Aldosteron- und ADH-Wirkung (80, 83) der starke Osmolalitätsabfall bis zur positiven Freiwasser-Clearance erklärt werden.

Der von uns nach Angiotensin II - Einzelinjektion und Infusion beobachtete rasche Blutdruckanstieg und der Abfall der lokalen Nierenrindendurchblutung bei starker Diuresehemmung stimmen mit den Ergebnissen von BOCK (12), PEART (56), SCHNEEBERG (63) und HIRSCH (37) überein. Der erfolgte Durchblutungswiederanstieg zur Ausgangslage war jedoch nicht von einer völligen Kompensation des Harnvolumendefizits begleitet. Die Diurese war auch längere Zeit nach Infusionsende noch deutlich reduziert.

Den Hauptgrund für die Antidiurese unter Angiotensin II sieht BOCK (13) in einer vermehrten tubulären Wasserrückresorption, während BRODELL (16) sie auf die Verlangsamung der tubulären Harnstromgeschwindigkeit zurückführt, welche ihrerseits wiederum durch die starke Vasokonstriktion und Ischämie unter Angiotensin ausgelöst wird.

Eine Verlangsamung der Harnstromgeschwindigkeit würde zu einer Verlängerung der Kontaktzeit führen, woraus eine verstarkte Rückresorption der tubularen Flüssigkeit resultieren konnte.

HIRSCH (37) fand, daß bei Applikation großer Dosen Angiotensin II der Zuwachs des Durchblutungsabfalles immer kleiner wurde. Diesen und ahnlichen Ergebnissen (41, 47, 28, 49, 71, 23, 1, 19, 39, 16) stehen andere Aussagen gegenuber. So fanden HOLTZ und Mitarbeiter (38) wie auch CROXATTO (2o) bei Ratten keinerlei Einfluß von Angiotensin II auf das Harnzeitvolumen, während MASSON (51) und PETERS (57) bei derselben Tierart sogar ein Ansteigen der Diurese unter dem Pharmakon beobachteten. HEALEY (34) und URQUHARD (78) registrierten bei Hunden ebenfalls eine gesteigerte Diurese bei deutlich verminderten C_{PAH}-Werten.

Wenn in der Schockniere die Glomerulumfiltration sistiert, die proximalen Tubuli kollabieren, steigt im distalen Konvolut die Na-Konzentration an (13). Das hat über den Rhenin-Angiotensin-Mechanismus wiederum eine Vasokonstriktion zur Folge. BERMANN (5) und PETERS (58) postulieren unter Mannit eine selektive Abnahme des intrarenalen Gefäßwiderstandes, die nach ULLRICH (77) und THURAU (75) durch eine Verminderung der Na-Konzentration im distalen Tubulusapparat ausgelöst wird.

Wir beobachteten zwar im haemorrhagischen Schockzustand bei einem Tier nach Mannit-Applikation einen deutlichen Wiederanstieg der Nierenrindendurchblutung, jedoch war die Blutdruckkurve gegenläufig (Abfall von 40 mm Hg auf 20 mm Hg und Wiederanstieg). Dieses Phänomen einer gegenläufigen Blutdruckschwankung beobachteten wir auch im Zustand der Normovolämie.

Unter simultaner Angiotensin-Mannit-Infusion verzeichneten SCHNEEBERG (63) und BIHLER und Mitarbeiter (6) eine zumindest teilweise Aufhebung der unerwünschten Nierendepressiven Wirkung des Angiotensin II. (SCHNEEBERG fand einen signifikanten Wiederanstieg der Diurese von 2,5 ± 1,5 auf 6,8 ± 3,7 ml/min bei einem insignifikanten Abfall der C_{PAH} von 585 ± 190 auf 427 ± 238/ml/min, während sich bei BIHLER und Mitarbeitern die Urinausscheidung von o,48 ± o,22 ml/min auf 6,32 ± 2,o6 ml/min unter Angiotensin II - Mannitol und weiter auf 8,41 ± 2,48 ml/min nach Absetzen des Angiotensin erhöhte. HALLWACHS (32) fand selbst unter Adrenalin noch eine ausreichende Diurese über Stunden, wenn er gleichzeitig Mannit gab.

Wir konnten an Hand von fünf Versuchstieren, die wir durch fraktionierte Blutentnahmen in einen haemorrhagischen Schockzustand versetzt hatten, bei arteriellen Druckwerten zwischen 35 und 42 mm Hg. unter Angiotensin II-Mannit-Infusion folgendes zeigen:

1) eine deutliche Blutdrucksteigerung um 95 - 102 % gegenüber dem Ausgangswert;
2) nach einem initialen Abfall einen Wiederanstieg der lokalen Nierenrindendurchblutung;
3) das Wiedereinsetzen der Diurese nach 1,5 - 6 Minuten bei Blutdruckwerten von 35 - 45 mm Hg (in zwei Fällen), während bei alleiniger Angiotensin II-Infusion das Harnminutenvolumen nach völliger Anurie von 15 Minuten noch lange reduziert blieb.

Nach Absetzen der Angiotensin II-Infusion beobachteten wir in zwei Fällen einen Abfall des Harnzeitvolumens von 25 bzw. 37 %.

Aus den Ergebnissen unserer eigenen Untersuchungen und dem dargestellten Schrifttum folgern wir, daß

1) die Mannit-Applikation als Prophylaxe bei Nierenversagen, gleich welcher Genese, mit Ausnahme einer postrenalen Abflußbehinderung, als therapeutische Maßnahme zu recht indiziert ist;
2) im haemorrhagischen Schockzustand der Angiotensin-bedingte nierendepressive Effekt bei simultaner Mannitgabe durch die an der Niere spezifische vasodilatatorisch Wirkung dieses Osmodiureticums behoben werden kann.

Eine kombinierte Anwendung beider Pharmaca erscheint klinisch angezeigt, wenn eine schockbedingte Oligo- oder Anurie vorliegt.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe tierexperimenteller Untersuchungen akute und kurzfristige Änderungen der lokalen Nierenrindendurchblutung unter Mannitol- und Angiotensin II bei Normovolämie und im hämorrhagischen Schockzustand zu erfassen.

Gleichzeitig wurden Harnzeitvolumina und Osmolalität von Serum und Urin bestimmt.

Wir benutzten für unsere Messungen das Verfahren mit Wärmeleitsonden nach HENSEL.
Gleichzeitig wurden arterielle, venöse Druckwerte und endexspiratorische CO_2-Konzentration gemessen und durch einen Sechsfach-Langsamschreiber fortlaufend aufgezeichnet. Originalfotos charakteristischer Kurvenverläufe sind in die Arbeit eingefügt.
Unsere Untersuchungen führten wir an 17 narkotisierten Hunden (Neurolept - Analgesie Typ II) durch.
Sieben Tiere wurden durch fraktionierte Blutentnahmen in einen haemorrhagischen Schockzustand versetzt.
Die Untersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:

1) bei vierzehn Versuchstieren kam es unter intravenöser Infusion einer 10 %igen Mannitlösung (1o ml/kg/KG) bei unterschiedlicher Infusionsdauer (4-1o Minuten) in allen Fällen zu einem Ansteigen der lokalen Nierenrindendurchblutung von 3,5 bis maximal 16,3 % gegen-

über der Ausgangslage. Je größer die Dosis pro Zeiteinheit war, desto höher war die maximale Durchblutungsänderung.

2) Wir beobachteten bei allen Hunden eine deutliche Diuresesteigerung (von minimal 383 % bis maximal 842 %). Der Quotient aus Urin und Plasma-Osmolalität verringerte sich in allen Fällen, so daß zweimal eine Osmolalitätsgleichheit und bei zwei anderen Tieren eine positive Freiwasser-Clearance resultierte.
Die Serumosmolalität war nur geringfügigen Schwankungen unterworfen.

3) Eine intravenöse Schnellinfusion einer 10 %igen Mannitlösung (10 ml/kg KG) innerhalb zwei Minuten während eines haemorrhagischen Schockzustandes ergab eine deutliche Steigerung der Rindendurchblutung bei gegenläufigem Blutdruckverhalten.

4) Angiotensin II - Einzelinjektion (5 ug) und Infusion (0,4 ug/kg KG/min) lösten sowohl bei Normovolämie als auch bei Hypovolämie gleichzeitig mit einer starken Blutdrucksteigerung einen Durchblutungsabfall der Nierenrinde aus, der jedoch bald kompensiert war.
Die Harnzeitvolumina waren unter Angiotensin II erheblich reduziert.

5) Bei simultaner intravenöser Infusion von Angiotensin II und Mannit im hämorrhagischen Schockzustand bei fünf Versuchstieren mit arteriellen Blutdruckwerten zwischen 35 und 42 mm Hg beobachteten wir neben einer deutlichen Blutdrucksteigerung von 95 bis 1o2 % einen initialen Abfall der Nierenrindendurchblutung, der rasch von einem Wiederanstieg, teilweise bis über die Ausgangslage hinaus, abgelöst wurde.

Im Gegensatz zur alleinigen Angiotensin II -Gabe setzte die Diurese nach 1 1/2 bis 6 Minuten wieder ein, in zwei Fällen bei Blutdruckwerten von 35 bis 45 mm Hg.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren können wir daher folgern, daß die intravenöse Verabreichung von Angiotensin II bei akuten hypotonen Kreislaufsituationen berechtigt ist, wenn gleichzeitig Mannitol infundiert wird und eine vorangegangene Volumensubstitution erfolglos war.

L I T E R A T U R

1. BARBOUR, B.H., GILL, J.R., SLATER, J.D.H.: An explanation for the antidiuresis produced by angiotensin II in man.
Clin. Res., 10, 245, (1962).

2. BARRY, K.G., COHEN, A., KNOCHEL, J.P., LE BLANC, P.C.: Prevention of oliguria attending cross-clamping of the abdominal aorta below the renal arteries in humans by mannitolization.
Clin. Res., 8, 364 (1960).

3. BARRY, K.G., ELKINS, J.T.: Mannitol infusion: An effective fondation for diuresis in the treatment of ascites.
Mannitol Symposium, S.29 (1962).

4. BARRY, K.G., MALLOY, J.P.: Oligurie renal failure. Evaluation and therapy by the intravenous infusion of Mannitol.
J. Amer. med. Ass., 179, 510 (1962).

5. BERMAN, L.B., SMITH, L.L., CHRISHOLM, G.B., WESTON, R.E.: Mannitol and Renal Function in cardiovascular Surgery.
Arch. Surg., 88, 239-243 (1964).

6. BIHLER, K., JAHNEKE, J., SÖKELAND, J.: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur Nierenfunktion unter Angiotensin und Mannit.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, 36, (Sonderdruck 1969).

7. BLÜMCHEN, G., BENNISCH, A., BING, R.J.: Bestimmung der Myocarddurchblutung des Menschen mit Hilfe von Rubidium 84 und einer äußerlich anwendbaren Koinzidenztechnik.
Deutsche Ges. Kreislaufforschung, 29, 161 (1963).

8. BOBA, A.: Effects of mannitol in non traumatized dogs. Mannitol symposium, S. 1 (1962).

9. BOBA, A.:Prophylaxis of acute renal failure in man. Mannitol symposium, S. 9 (1962).

10. BOBA, A., GAINOR, J. POWERS, S.R.: The influence of mannitol on water and electrolyte excretion following trauma. Ann. Surg., 2, 188-194 (1962).

11. BOBA, A., LANDMESSER, C.M.: Renal complications after anaesthesia and operation. Anaesthesiology, 22, 781 (1961).

12. BOCK, K.D., KRECKE, H.J.: Die Wirkung vom synthetischen Hypertensin II auf die PAH und Insulinclearance, die renale Hämodynamik und die Diurese beim Menschen. Klin.Wo.Schr., 36, 69 (1958).

13. BOCK, K.D., DENHLER, H., KRECKER, J.H., REICHEL, G.: Untersuchungen über die Wirkung von synthetischem Hypertensin II auf Elektrolythaushalt, Nierenfunktion und Kreislauf beim Menschen. Klin.Wo.Schr., 36, 808 (1958).

14. BOUNONG, G., SHUMAKER, B.jr., KING, H.: Ann. Surg., 151, 47 (1960).

15. BRAUN, W. ALTHOFF, K.H., TANGER, R. Naunyn-Schmiedeberg's exp. Path. Pharmak., 222, 529 (1954).

16. BRODELL, J., GELLISEN, K.: Der Einfluß des Angiotensin II auf die tubuläre Phosphatrückresorption beim Menschen. Klin.Wo.Schr., 44, 2o, 1171-1176 (1966).

17. BUCKELL, M.: Blood changes on intravenous administration off mannitol or urea for reduction of intracranial pressure in neurosurgical patients. Clin. Sci., 27, 223 (1964).

18. BUMPUS, F.M., SCHWARZ, H., PAGE, J.H.: Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotonin.
Science, 125, 886 (1957).

19. CORCORAN, A.C., PAGE, J.H.:
Amer.J. Physiol., 130, 335 (1940).

20. CROXATTO, H., BARNATI, L., PASSI, J.:
Science, 116, 507 (1952).

21. DAWSON, J.L.: Jaundice and Anoxic Renal Domage: Protective Effect of Mannitol.
Brit. Med. J., 28, 810-811 (1964).

22. DENISON, A.B., SPENCER, M.D., GREEN, A.D.: A Square-wave electromagnetic flow-meter for application to intact blood vessels.
Circ. Res., 3, 39-46 (1955).

23. EISALO, A., VIRANKO, M., HALONEN, P.I.: Effects of intravenous infusion of valine-5-angiotensin on urinary Sodium and chlorides in aortic coarotation.
Amer.J. Cardiol., 11, 5, 609-612 (1963).

24. ELIAHOU, H.E.: Mannitol therapy in oliguria of acute onset.
Brit. Med. J., 1, 807 (1964).

25. FIGDOR, P.P.: Infusionstherapie mit Mannit.
Zeitschr. f. Urol., 58, 81 (1965).

26. FIGDOR, P.P.: Zur Verwendung von Mannit bei Transfusionszwischenfällen.
Wien. klin. Wo.Schr., 77, 320 (1965).

27. FIGDOR, P.P.: Mannittherapie, Wien (1966) S. 10.

28. FISHER, J.W., SAMUELES, A.J., LANGSTON, J.W.: Effects of angiotensin and renal artery constriction on erythropoietin production.
J.Pharmacol. exp. ther., 157, 3, 618-625 (1967).

29. GAGNON, J.A., MURPHY, G.P., TESCHAN, P.E.: Renal hemodynamic effects of hypertonic mannitol in the dog.
Fred. Proc., 22, 173 (1964).

30. GOLDBERG, A.A., LILIENFELD, L.S.: Effects of hypertonic Mannitol on Renal Vascular Resistence.
Clin. Res., 11, 242 (1963).

31. GOLDBERG, M.C.; Hazards of Mannitol.
Arch. Ophthal., 69, 687 (1963).

32. HAILWACHS, O.: Experimentelle Untersuchungen über Mannitoldiurese im haemorrhagischen Schock.
Langenbecks Arch. klin. Chir., 308, 852-857 (1964).

33. HAMILTON, W.F., MOORE J.M., KINSMAN, J.M. SPURLING, R.G.:
Amer. J. Physiol., 84, 338 (1928).
99, 534 (1931).
89, 322 (1929).

34. HEALEY, T.K., BARCENA, L., O'CONNEL, T.M.B., SCHRMINER, G.E.:
Renal and pressor action of angiotensin in the normal dog.
Amer. J. Physiol., 208, 1098 (1965).

35. HENSEL, H., GOLENHOFEN, K., HILDEBRANDT, G.: Durchblutungsmessungen mit Wärmeleitelementen in Forschung und Klinik. S. 1-2 und 12. Georg-Thieme Verlag, Stuttgart (1963).

36. HENSEL, G., BARBEY: Eine neue Methode zur Messung des Herzzeitvolumens und der Blutströmung in den großen Gefäßen.
Zeitschr. f. Kreislaufforschung, 56, 97-107 (1967).

37. HIRSCH, H.H., GALOW, W.: Untersuchung uber Durchblutung der menschlichen Nierenrinde unter der Einwirkung von vasopressorischen Substanzen mit Hilfe der Hensel-Sonde.
Zeitschr. f. Kreislaufforschung, 54, 8, 749-760 (1965).

38. HOLTZ, P., CREDNER, K.:
Naunyn-Schmiedebeg's Arch. exp. Path. Pharmak. 204, 244 (1947).

39. HOSTNIK, W.J., POWERS, S.R., BOBA, A., STEIN, A.M.:
Observation on the effects of mannitol on renal hemodynamics and oxygen tension in the urine and renal vein.
Surg. For., 10, 872 (1960).

40. JÜTZLER, G.A., FARK, ..., WILLMIT, A.J.: Fortschritte in der Prophylaxe und Therapie des akuten Nierenversagens.
Der Urologe, 1, 9-14 (1965).

41. KOEVER, G., MALYNSZ, M., ELLO, E., SZOCS, E.: The effect of Angiotensin on Renal Circulation.
Acta Physiol. Hung., 28, 53-57 (1965).

42. KOLIN, A.: Electromagnetic flowmeter. Principe of method and its application to bloodflow measurements.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 35, 53-56 (1936).

43. LEE, H.A., AMES, A.C.: Hemodialysis in severe barbiturate poisoning.
Brit.Med.J., 1, 1217 (1965).

44. LILIEN, O.M., St.G.JONES, MUELLER, C.B.: The mechanism of mannitol diuresis.
Surg. Gynec. Obstet., 117, S. 221-228 (1963).

45. LÜBS, E.D., COHEN, A., ZALESKI, E., ZUHEKE, V., BING, R.J.:
Die Bestimmung der Koronardurchflußmenge beim Menschen mit dem Isotop Rubidium 84 und einem Koinzidenzmaßsystem und ihre diagnostische Auswertung.
Zeitschr.f.Kreislaufforschung, 54, 1217 (1965).

46. LUKE, R.G., LINTON, A.L., BRIGS, J.D., KENNEDY, A.C.:
Mannitol Therapy in acute renal failure.
Lancet, I, 980 (1965).

47. Mc NEIL, J.H., MURDAUCH, H.V.jr.: Effect of Angiotensin on Renal Hemodynamiks.
Clin. Res., 2, 34 (1961).

48. NAGYAR, Z., SZABO, G.: Effect of Hypertonic Mannitol on Systemic Circulation and Renal Function in Acute Hemorrhagic Hypotension.
Acta Physiol. Hung., 30, 350 (1966).

49. MANDEL, M.J. SAPIRSTEIN, L.A.: Effect of angiotensin infusion on regional blood flow and regional vascular resistance in the rat.
Circulation, 10, 2, 807-816 (1962).

50. MASON, M.F., HARRISON, T.R., BLALOCK, A.:
Amer.J.Physiol., 118, 667-676 (1937).

51. MASSON, G.M.C., del GRECO, F., CORCORAN, A.C., PAGE, J.H.:
Proc. soc.exp. Biol., 83, 631 (1953).

52. MURPHY, G.P., GAGNON, J.A., JOHNSTON, G.S., TESCHAN, P.E.: Renal hemodynamics and function in experimental hemorrhagic hypotension: effects of osmotic diuresis.
J. of. Urol., 93, 529-533 (1964).

53. NESBIT, R.M., CERNY, J.C., HEETDERKY, D.T., KENDALE, A.R.: Acute renal failure: a rationale of treatment ad prevention.
J. Urol., 88, 331 (1962).

54. NORDYKE, R.A., TUBIS, M., BLAND, W.T.: Use of radio iodinated hippuran for individual kidney function tests.
J. Lab. clin. Med., 56, 438 (1960).

55. PEART, W.S.: Isolation of a hypertensin.
Bioch. J., 62, 52o (1956).

56. PEART, W.S.: Ergebnisse Physiol. 50, 409 (1959).

57. PETERS, G.: Renal tubular effect of val 5-angiotensin II-amide in rats.
Prox. Soc.exp. Biol., 112, 771-775 (1963)

58. PETERS, G., BRUNNER, H.: Mannitol diuresis in hemorrhagic hypotension.
Amer.J. Physiol., 55, 2o4 (1963).

59. POWERS, S.R., BOBA, A., HOSTNIK, W., STEIN, A.: Prevention of postoperative acute renal failure with mannitol in 100 cases.
Surg., 55, 15 (1964).

60. REIN-SCHNEIDER; Physiologie des Menschen. 13.-14.Auflage.

61. REIN-SCHNEIDER: Physiologie des Menschen. 15.Aufl. S.124 (1964)

62. RITTEL, W., ISELIN, B., KAPPELER, H., RINIKER, B., SCHWYZER, R.: Synthese von Hypertensin II-peptiden.
Angew. Chemie, 69, 179 (1957).

63. SCHNELBERG, H.H.: Inaugural-Dissertation: Zur medikamentösen Beeinflußbarkeit der renalen Hämodynamik, Wasser- und Elektrolytausscheidung.
Würzburg (1965).

64. SEEGER, F.L., LEWIS, P.M.: Ophthamological use of Mannitol.
Arch. Ophtal., 12, 219 (1964).

65. SEITZMANN, D.M., MAZZE, R.I., SCHWARTZ, F.D., BARRY, K.G.: Mannitol Diuresis: A Method of Renal Protection During Surgery.
J. Urol., 90, 14o-143 (1963)

66. SELKURT, E.E.: Changes in renal clearance following complete ischemia of kidney.
Amer.I. Physiol., 144, 95-4o3 (1965).

67. SHALDON, S., Mc LAREN, J.R., SHERLOCK, S.: Resistant ascites treated by combined diuretic therapy.
Lancet, 1, 6o9 (1960).

68. SHENKIN, H.A., GOLUBOFF, B., HART, H.: The use of mannitol for the reduction of intracranial pressure in intracranial surgery.
J. Neurosurg., 19, 897 (1962).

69. SKEGGS, L.T.jr.: Purification of hypertensin II.
J. of. exp. Med., 103, 301 (1956).

70. STEWART, G.N.:
Amer.J. Physiol., 22, 159 (1897).
57, 27 (1921).
58, 10 (1921).

71. STURM, A.jr., SCHEJA, H.W.: Untersuchungen über die Wirkung des Angiotensins II auf den Katecholamin-Stoffwechsel beim Menschen.
Klin.Wo.Schr. 46, 12, 658-661 (1962).

72. TAPLIN, G.V., MEREDITH, O.M., KADEH: The radio-isotope renogramm (an external test for individual kidney function and upper urinary tract patency).
J. Lab. Clin. Med., 48, 886 (1956).

73. THURAU, K., DEETJEN, P., KRAMER, K.: Hämodynamik des Nierenmarkes.II. Wechselbeziehung zwischen vasculärem und tubulärem Gegenstromsystem bei arteriellen Drucksteigerungen, Wasserdiurese und osmotischer Diurese.
Pflügers Arch. ges.Physiol., 270, 270 (1960).

74. THURAU, K., HENNE, G.: Die transmurale Druckdifferenz der Widerstandsgefäße als Parameter der Widerstandsregulation in der Niere.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 279, 156 (1964).

75. THURAU, K., SCHUMERMANN, J.: Die Natriumkonzentration an den Macula-densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche).
Klin.Wo.Schr., 43, 410 (1965).

76. TRIMBLE, A.S., HAIT, M.R., OSBORN, J.J., CERBODE, F.:
Mannitol and extracorporal circulation.
J.of thoracic and cardiovascular Surg., 49, 307-312 (1965).

77. ULLRICH, K.J., RUMRICH, G., FUCHS, G.: Wasserpermeabilität und transtubulärer Wasserfluß corticaler Nephronabschnitte bei verschiedenen Diuresezuständen.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 280, 99 (1964).

78. URQUHART, J., DAVIS, J.O., HIGGINS, J.T.jr.: Effects of prolonged infusion of angiotensin II in normal dogs.
Amer.J. Physiol., 205, 6, 1241-1246 (1963).

79. WEBER, H., BETZ, E., GAYLER, J.: Die Einwirkung vasoaktiver Substanzen auf die Durchblutung der Nierenrinde im Normalzustand und im Entblutungsschock.
Zeitschr. f. Kreislaufforschung, 53, 525 (1964).

80. WESSON, L.G.jr., AUSLOW, W.P.jr.: Nachgewiesene Hemmung der Aldosteron und ADH-Wirkung durch Mannit.
Amer.J.Physiol., 170, 155 (1952).

81. WHITE, H.L.: Amer.J. Physiol., 151, 45 (1947).

82. WINKER? C.C.: A clinical study of new renal function test: the radioactive diodrast renogramm.
J. Urol., 76, 182 (1956).

83. ZAK, G.A., BRUN, C., SMITH, H.: The mechanism of Formation of Osmotically Concentrated Urine during the Antidiuretic State.
J. Clin. Invest., 33, 1064-1070 (1954).

Herrn Privatdozent Dr. med. P. MAY möchte ich an dieser Stelle für die Uberlassung des vorliegenden Themas und seine mir immer bezeugte Hilfsbereitschaft herzlichen Dank sagen.

Ebenso bedanke ich mich bei dem Direktor der Urologischen Klinik, Herrn Professor Dr. med. C. E. ALKEN für die großzügige Unterstützung zur Durchführung meiner Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 7. Juni 1942 wurde ich als Sohn des Amtsrichters Philipp M a r z e n und seiner Ehefrau Käthe geb. Wagner in Saarbrücken geboren.

Von 1948 bis 1951 besuchte ich die katholische Volksschule in Wiebelskirchen /Saar. Danach wechselte ich nach Neunkirchen /Saar, wo ich die Sexta des Realgymnasiums absolvierte.

Von 1953 bis 1961 besuchte ich das Ludwigsgymnasium in Saarbrücken. Die Reifeprüfung legte ich 1963 an der Oberrealschule Völklingen ab.

Von 1963 bis 1969 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg und legte im Dezember 1969 mein Staatsexamen mit dem Gesamturteil "Sehr Gut" ab.

Seit Februar 1970 bin ich als Medizinalassistent am Heilig-Geist-Krankenhaus Saarbrücken tätig.